Gestion de la qualité

Asssurance permanente de la qualité



Gestion de la qualité

Table des matières

Page

1. Introduction

Cette brochure aborde les exigences de différents systèmes qualité et présente des consignes pour leur satisfaction à l'aide d'exemples pratiques. Une grande partie des différents systèmes qualité possèdent des exigences très similaires, la nomenclature pouvant différer pour des procédés similaires. Dans cette brochure, sont expliquées les exigences générales des systèmes qualité sur l'exemple de la *qualification / validation* ainsi que de la vérification périodique des équipements d'essai.



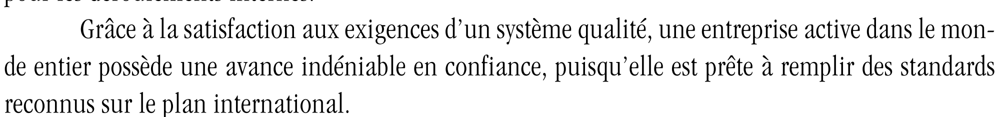
1.1. La gestion de la qualité, pourquoi?

La qualité est ici comprise dans le sens générique, aussi bien pour des marchandises fabriquées que pour les prestations de service ou les résultats de recherches. Dans tous ces domaines, le thème *«Assurance permanente de la qualité»* bénéficie dans le monde entier d'un intérêt toujours plus grand. L'origine de ce phénomène peut être illustrée par les deux exemples suivants :

– Pour la satisfaction du client d'une entreprise de fabrication, il est important de garantir à tout moment une haute qualité constante de ses produits. Pour cela, la qualité des pièces achetées doit rester élevée en permanence, et les déroulements internes de la création de plus-values doivent être effectués scrupuleusement.
– Dans le passé, les résultats des recherches faisaient l'objet de désaccords et de diverses interprétations. Ces confusions peuvent entraîner des risques, même pour la santé de l'homme.

La gestion de la qualité fait que les procédés deviennent plus clairs et retraçables. Les processus entachés de défauts peuvent être identifiés et optimisés, par quoi une énorme sécurité est gagnée pour les déroulements internes.





Grâce à la satisfaction aux exigences d'un système qualité, une entreprise active dans le monde entier possède une avance indéniable en confiance, puisqu'elle est prête à remplir des standards reconnus sur le plan international.

– Les produits bénéficient d'une grande image de qualité, ce qui augmente la compétitivité.
– Les contestations de la qualité peuvent être retracées. Ceci constitue une base de décision si les contestations ont lieu à juste titre (problèmes de responsabilité).
– Justification de la responsabilité civile en tant que fournisseur.
– Les procédés internes sont contrôlés et peuvent être optimisés.

Les actions à effectuer pour une gestion réussie de la qualité entraînent des coûts. Il convient donc de limiter les activités à une valeur raisonnable du point de vue économique et de favoriser les actions qui promettent de grands bénéfices.

1.2. Devoirs de l'entreprise pour la vérification périodique des équipements d'essai

Si les déroulements dans une entreprise s'effectuent selon les exigences d'un système qualité, il est possible de différencier principalement trois groupes de tâches déterminantes:

1. Certificat d'aptitude pour l'utilisation de routine
– Qualification
– Validation
– Test d'aptitude système

2. Vérification périodique des équipements d'essai pendant l'utilisation de routine

Les systèmes de gestion de la qualité comme ISO9001, BPL / BPF (Bonnes Pratiques de Laboratoire / Bonnes Pratiques de Fabrication) et d'autres, fixent des standards pour la marche à suivre et pour les actions d'une gestion active de la qualité.

3. Documentation

L'une des conditions essentielles est la documentation sans faille de tous les déroulements et activités. Il doit être assuré que tous les résultats sont ultérieurement transparents, retraçables et peuvent ainsi être retracés par des tiers indépendants.

Pour garantir qu'une entreprise satisfait aux exigences, sont effectués des contrôles (audits) internes ou par un contrôleur externe indépendant (auditeur).

Règles fondamentales de la documentation selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire:

1. Ce qui n'a pas été documenté, n'a formellement pas été effectué.
2. **Q**ui a effectué **q**uoi, **q**uand, **a**vec quoi et **p**ourquoi?
3. La documentation est soumise à une obligation d'archivage sur une durée de 15 à 30 ans.

```
-- Masse volum. solide -

Date :   07-jan-1997
Heure:   15:22

METTLER TOLEDO
Balance
Modele:  AT201
SNR:     2.00.00

Méthode:
Standard

ID:      123.45-06

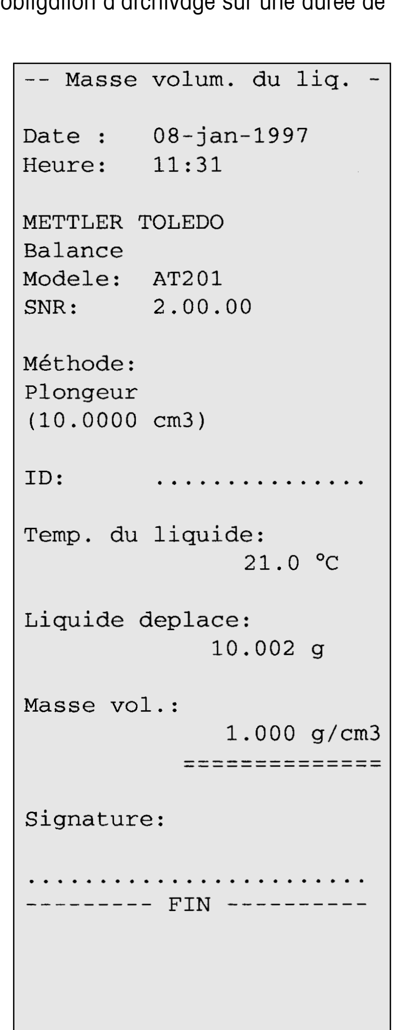
Liquide:
 H-2-O       0.99823 g/cm3
 Temp.          20.0 °C

Poids dans l'air:
            19.0020 g
Poids dans le liquide:
            49.9997 g
Volume du solide:
              1.625 cm3

Masse vol.:
              5.988 g/cm3
           =============

Signature:

........................
--------- FIN ----------
```



```
-- Masse volum. du liq. -

Date :   08-jan-1997
Heure:   11:31

METTLER TOLEDO
Balance
Modele:  AT201
SNR:     2.00.00

Méthode:
Plongeur
(10.0000 cm3)

ID:      ...............

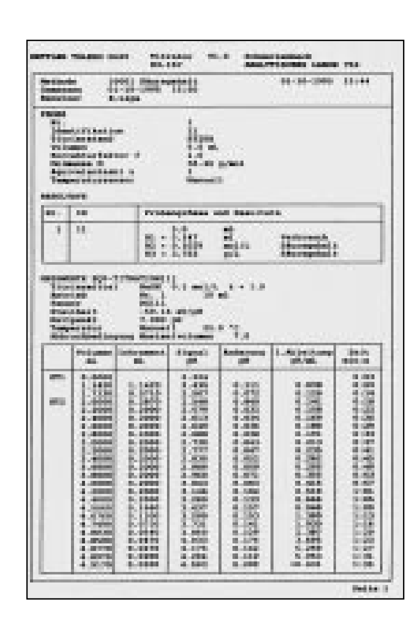
Temp. du liquide:
             21.0 °C

Liquide deplace:
          10.002 g

Masse vol.:
           1.000 g/cm3
        ==============

Signature:

........................
--------- FIN ----------
```



2. Systèmes qualité

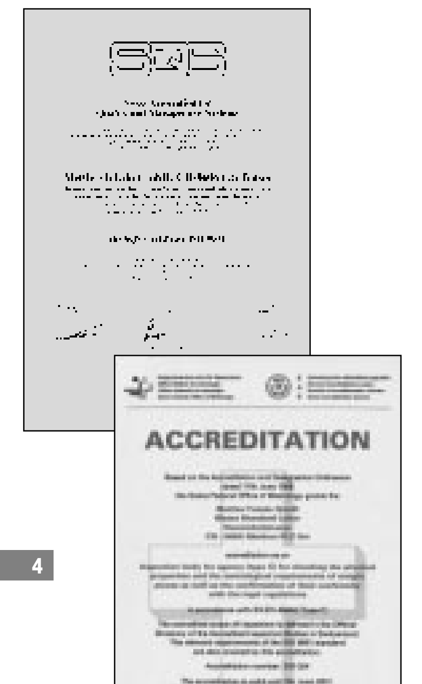
Les explications suivantes sur les différents systèmes qualité ne sont pas complètes, mais essaient de dévoiler les différences essentielles et les principaux domaines d'application.

Tous les systèmes contiennent un point commun important: Ils exigent que les «appareils de mesure de toutes sortes» fassent l'objet d'une qualification avant leur mise en service et que lors de l'utilisation de routine, ils soient contrôlés et étalonnés à intervalles réguliers. En plus des systèmes valables sur le plan international, sont aussi abordés ceux ayant une validité limitée à une région (p. ex. au niveau européen) étant donné qu'une entreprise active sur le plan international exporte avec une grande probabilité aussi dans ces pays.

Fondamentalement, les systèmes qualité peuvent être divisés en systèmes universels ou spécifiques à une branche. *Une entreprise peut librement correspondre à un système qualité ou doit satisfaire aux exigences d'un système qualité inscrit dans la loi.* Vous trouverez des informations approfondies dans la littérature spécialisée correspondante. Voir aussi la bibliographie à la fin de cette brochure.

2.1. Systèmes universels de management de la qualité

Les systèmes généraux de management de la qualité peuvent être un objectif souhaité par les entreprises de toute branche pour un domaine de validité choisi librement.



ISO 9000

Standard international qui se développe de plus en plus en une marque de qualité autonome.
- Définition des déroulements
- Documentation dans un manuel de management de la qualité
- Unité intégrée de gestion / assurance de la qualité, surveillée par un responsable de la qualité (gestion de l'entreprise)
- Essais et surveillance des équipements d'essai et des instruments
- Audits internes
- Actions correctives
- Recertification tous les 3 ans

EN 45001

Homologation valable sur le plan européen pour les laboratoires d'essai. Avec l'accréditation, le laboratoire d'essai obtient le statut d'une institution indépendante.
- Assure la qualité de l'essai (exigences sur le contenu), mais pas l'appréciation des résultats.
- Accréditation pour un domaine de validité défini («Scope») sur la base de méthodes. Les autres méthodes réalisées dans le même laboratoire ne sont pas accréditées.
- Validation
- Essais et surveillance des équipements d'essai
- Recertification tous les 5 ans

EN ISO 14001

Système de gestion de l'environnement, valable sur le plan international, touchant toutes l es activités sur le site.
- Respect des prescriptions légales sur l'environnement
- Documentation dans un manuel de gestion de l'environnement
- Amélioration continuelle




  – Détection des activités ayant un impact significatif sur l'environnement
  – Définition d'objectifs, publication d'une politique environnementale
  – Révision à intervalles réguliers (évaluation par un responsable de la gestion de l'entreprise)
  – Actions correctives
– Formation des collaborateurs sur les aspects significatifs pour l'environnement
– Communication interne et externe
– Audits internes
– Prévention des situations d'urgence et actions d'urgence
– Attestation environnementale (uniquement pour EMAS, zone UE)

2.2. Systèmes spéciaux de gestion de la qualité

Dans différentes branches (p. ex. la chimie, la pharmacie), la satisfaction aux obligations est prescrite par des systèmes qualité. Dans certains pays, ces exigences sont inscrites dans la loi. Si des produits doivent être exportés dans un tel pays, le fournisseur doit justifier la satisfaction aux critères correspondants.

BPL: «Bonnes Pratiques de Laboratoire»

Les principes des «Bonnes Pratiques de Laboratoire» donnent un cadre formel pour la réalisation de contrôles de sécurité sur des produits chimiques et ont un caractère légal dans de nombreux pays. En particulier dans les laboratoires de la chimie – de la pharmacie – ainsi que dans l'industrie des pesticides, les principes des BPL sont appliqués. L'aspect formel est orienté selon les études et convient particulièrement pour les projets d'essai à long terme.
– A l'origine, les BPL ont été introduites comme critère pour l'homologation de médicaments et sont valables en plus pour les substances ayant un impact significatif sur l'environnement (produits chimiques de toutes sortes).
– L'amélioration du standard du laboratoire procure la sécurité et une reconnaissance mutuelle des informations entre les laboratoires.
– Les lignes directrices se rapportent à l'organisation et au personnel, par exemple la direction de l'installation d'essai et le directeur de l'étude.
– Surveillance / contrôle par des «inspecteurs BPL» et par un «service assurance qualité» (AQ) interne, indépendant de la direction de l'installation d'essai.
– Pas de prévision sur la justesse et la précision des résultats ou l'aptitude d'une méthode utilisée.
– Contrôle périodique tous les quatre ans. L'inspection est très formaliste dans le respect des procédures.

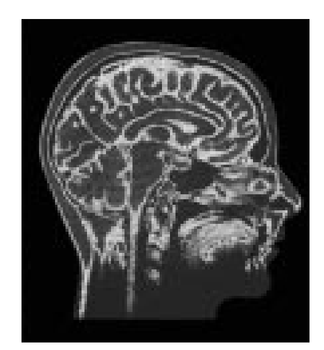
BPF: «Bonnes Pratiques de Fabrication»

Ce système qualité est appliqué dans la fabrication et l'analyse dans le domaine régi par la loi de l'industrie pharmaceutique. Les principes des «Bonnes Pratiques de Fabrication» sont très proches de ceux des BPL.

L'assurance qualité est compétente pour:
– la définition des domaines de compétence pour l'utilisation des BPF dans la fabrication des médicaments,
– l'exécution de validations ainsi que de contrôles au cours du procédé,
– l'approbation de tout lot de production,
– l'exécution de propres inspections.

Sont exigés:
– des procédés de fabrication définis et validés,
– un personnel suffisamment formé et qualifié,
– des locaux et un équipement appropriés,
– des descriptions et des instructions de procédure approuvées,
– une vaste documentation de fabrication.

Pour ce système qualité, la documentation joue également un rôle particulièrement important.



«Bonnes Pratiques Cliniques»

Les BPC se rapportent aux essais cliniques de produits pharmaceutiques en liaison avec les êtres humains.

Fondamentalement, les essais expérimentaux précliniques de laboratoire sous soumis à l'obligation des BPL lors du développement de produits pharmaceutiques. Si les expériences vont dans la phase clinique, on procède selon le système qualité BPC, alors que la fabrication des médicaments autorisés est soumise aux règles des BPF.

«Hazard Analysis of Critical Control Point»

HACCP assure la qualité des denrées alimentaires dans l'industrie alimentaire et dans les dispositifs pour l'alimentation communautaire. En général, il faut garantir l'innocuité des denrées alimentaires sur la santé par une analyse des risques et une stratégie de prévention des erreurs. HACCP est un système partiel au sein d'un système qualité qui se préoccupe des processus de la transformation des denrées alimentaires.

Des points dangereux spéciaux (CCP: «Critical Control Point») dans la transformation des denrées alimentaires sont identifiés, le risque spécifique de ces points dangereux est évalué et des mesures préventives sont définies pour leur maîtrise.



HACCP suit dans l'essentiel les principes suivants:

1. Détermination et évaluation des menaces imaginables à tous les niveaux de la production de denrées alimentaires.
2. Identification des points dangereux critiques (CCP, Critical Control Point)
   Exemple: Estimation du risque à différents endroits de la découpe de la viande, qu'une contamination par des bactéries peut avoir lieu.
3. Détermination des endroits, des étapes du traitement ou du procédé, où la menace potentielle peut être supprimée ou diminuée.
4. Détermination des valeurs limites critiques dont le respect garantit que le point dangereux critique est sous contrôle.
5. Elaboration d'un système pour la surveillance des CCP par des essais ou observations méthodiques.
6. Détermination d'actions correctives qui sont à mettre en oeuvre dès que la surveillance indique qu'un certain CCP n'est plus sous contrôle.
7. Elaboration de procédés de confirmation avec essais ou actions étendus, qui assurent un fonctionnement parfait du système HACCP.
8. Elaboration d'une documentation qui englobe tous les procédés et rapports liés à ces principes et à leur utilisation.

Le concept HACCP nécessite des plans d'hygiène et d'essai pour l'hygiène des produits et de la production, l'hygiène de l'exploitation et du personnel, le nettoyage, la désinfection et la lutte contre les parasites, spécifiques à l'entreprise. En outre, le personnel doit être suffisamment formé.

Prescriptions légales

	Ordonnance sur les produits pharmaceutiques	PharmaBetrV	Codex	Prescriptions métrologiques	91/356 CEE	Guide CE	Guide PIC	PIC-PH 4/93 (SMF)	Directive WHO	FDA CFR 211	BPL OCDE	DIN ISO 9000 ff
Choix des appareils d'après le processus												x
Qualification du procédé		x			x	x	x	x	x	x	x	x
Prescriptions d'étalonnage			x		x	x	x	x	x	x	x	x
Critères d'acceptation (précision, justesse)										x		x
Actions correctives prévues										x		x
Comptes rendus						x	x	x	x	x	x	x
Conclusions (approbation, blocage)						x	x		x			
Evaluation des contrôles qualité précédents de l'appareil de mesure défectueux												x
Journal prescrit						x	x		x	x		
Planification dans le temps									x	x	x	x
Contrôle quotidien, contrôle avant utilisation									x			
Etat de l'étalonnage sur l'appareil									x			x
Assurance d'un stockage et d'un maniement appropriés												x
Protection contre les déréglages												x
Lieu d'utilisation défini												x
Identification claire des équipements d'essai												x

Tableau selon Hörig

3. Certificat d'aptitude pour les opérations de routine

Au début d'un nouveau déroulement de processus, il faut définir les exigences en ce qui concerne la qualité voulue pour les produits, par exemple la reproductibilité nécessaire d'un résultat de mesure. Si un processus est composé de plusieurs étapes, l'erreur possible de chaque étape individuelle doit être observée seule et être rassemblée en une grandeur d'erreur globale à la fin du processus.

Pour chaque étape individuelle du processus global, il faut par conséquent effectuer les étapes suivantes:

1. Qualification de l'appareil

La performance nécessaire d'un instrument de mesure résulte de l'objectif de qualité exigé.

– Nouvel achat: L'instrument peut-il théoriquement atteindre l'objectif de qualité exigé (fiche technique)?

– La qualification sur le lieu d'utilisation apporte la preuve que l'appareil fournit l'objectif de qualité exigé.

2. Validation de la méthode

Les résultats de mesure de la méthode pour l'utilisation prévue présentent-ils une qualité suffisante pour atteindre l'objectif de qualité exigé? En pratique, la méthode est fréquemment contrôlée elle-même avec l'instrument déjà qualifié. Un contrôle séparé d'aptitude système est supprimé dans ce cas.

3. Contrôle d'aptitude système

Après que l'appareil et la méthode ont d'abord été contrôlés séparément, le contrôle d'aptitude système est effectué dans une seconde étape. A ce sujet, il est déterminé si les deux composants atteignent la performance attendue également conjointement.

3.1. Qualification des appareils

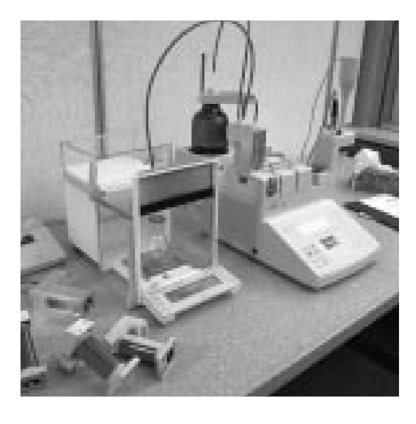
La qualification et l'étalonnage d'appareils regroupent 6 domaines. Pour l'utilisateur, 4 de ces domaines ont un impact sur la qualité de telle sorte que leur exécution doit être documentée sans faille:

1. Qualification de la conception (QC)
2. Qualification de l'installation (QI)
3. Qualification de fonctionnement (QF)
4. Qualification de la performance (QP)

La qualification dépend du lieu d'utilisation en question étant donné que l'instrument de mesure peut être soumis à différentes influences en fonction des conditions ambiantes. Il est donc rationnel pour la qualification de définir des Modes Opératoires Normalisés (MON) qui garantissent que la qualification entraîne des résultats comparables.

– Mêmes modèles d'appareil à différents endroits

– Qualification du même appareil par différentes personnes



Les 6 étapes significatives pour la qualification d'appareils

Qualification	Action	Responsabilité
Qualification des caractéristiques	Développement du produit	Recherche et développement
Qualification de la fabrication	Produit et test final	Production
Qualification de la conception	Définition des caractéristiques	Utilisateur
Qualification de l'installation	Installation sur site	Utilisateur
Qualification de fonctionnement	Etalonnage de base	Utilisateur
Qualification de la performance	Test avec des standards connus	Utilisateur

«Qualification de la conception»

Au sein de la «Qualification de la conception», l'utilisateur définit les exigences pour un appareil.

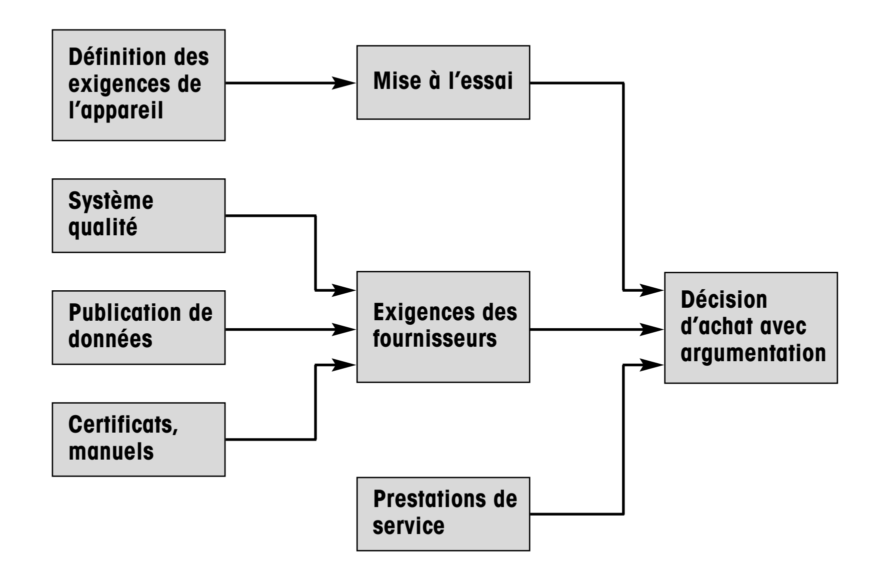
La Qualification de la conception exige que la précision de mesure voulue soit définie. L'utilisateur doit s'informer au préalable de la méthode à employer pour pouvoir estimer l'ampleur possible des erreurs. Des appareils de plusieurs constructeurs peuvent par exemple être évalués à partir de fiches techniques ou par des tests pratiques.

Pour la décision d'achat fondée, il faudrait également impliquer dans tous les cas les prestations du fournisseur, qui vont au-delà de la performance de mesure de l'appareil, par exemple le service proposé dans le cadre de la garantie et les prestations de maintenance.

Si le fournisseur produit selon un système qualité, il peut supporter la Qualification de la conception de l'utilisateur. Une attestation de validation sur la fabrication du produit assure que le produit est développé et fabriqué selon les exigences du système qualité (général).

La directive ISO9001 elle-même ne dit rien sur les étapes définies de l'assurance qualité du constructeur. Ainsi, le constructeur peut tenir à disposition le déroulement certifié selon ISO9001 en tant qu'information supplémentaire.

Synoptique de la Qualification de la conception



Déclaration concernant la validation des balances de laboratoire et de leurs accessoires

Tous les produits du secteur laboratoire METTLER TOLEDO, y compris le logiciel intégré et les accessoires, sont développés et fabriqués dans le cadre du système qualité certifié selon ISO 9001. En font partie les séries suivantes:

Balances de précision	BB, PB, PG, PG-S, PJ, PM, PR, SB, SG, SR
Microbalances et balances d'analyse	AB, AE, AG, AJ, AM, AT, M3, MT, UM3, UMT
Imprimantes	GA, LC-P
Dessiccateurs	HG, HR, LJ, LP

La validation de la conception (design) est réalisée selon les consignes spécifiques à la société, concernant le processus de développement produit et logiciel (voir représentation schématique).
Les comptes rendus de validation correspondants de ces déroulements de processus et la documentation complémentaire, comme les codes source, peuvent être consultés chez METTLER TOLEDO après accord.

Greifensee, 1997

Philip Bodmer
Manager
Business Unit Laboratory

Stefan Ziegler
Manager Marketing
Business Unit Laboratory

Processus de développement produit chez METTLER TOLEDO

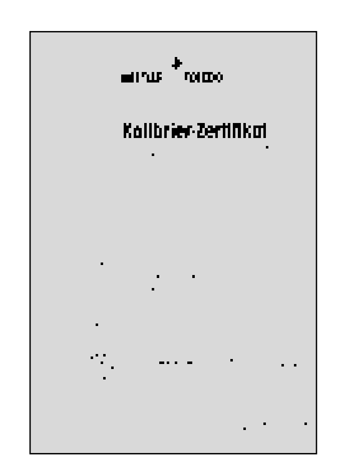
Produit		Logiciel
	Phase des idées	
Elaboration d'une image produit		Définition: caractéristiques du logiciel
	Phase des études	
Bases pour le développement produit		Conditions pour la base du logiciel/ matériel
	Lancement du projet	
Définition: exigences pour le produit, modèle		Concept du logiciel et interfaces vers le matériel
	Phase prototype	
Prototype capable de fonctionner, phase de test		Spécification des exigences et plan de réalisation
	Série pilote	
Production fonctionnelle réalisée dans les conditions de la production série, phase de test		Réalisation d'une version B du logiciel du produit, du logiciel de production et du logiciel de maintenance
	Démarrage de la production série	
Production du nombre de pièces projeté, phase de test		Validation de la partie logiciel
	Approbation pour la livraison	
Disponibilité dans les délais		Définition du suivi produit



«Qualification de l’installation»
«La Qualification de l’installation» décrit toutes les étapes pour l’installation d’un appareil jusqu’à sa mise en service. En font partie le contrôle de l’intégralité et l’assurance qu’après installation, l’appareil se trouve dans l’état prêt à fonctionner (MON).

De nombreux fournisseurs peuvent vous aider lors de l’installation ou donnent des indications détaillées pour l’installation correcte des appareils à l’intérieur du mode d’emploi. Toutes les étapes du travail doivent être documentées et archivées par la personne exécutante.

A de nombreux endroits, l’utilisation d’un «journal d’appareil» a fait ses preuves. L’ensemble des actions effectuées sur un instrument pendant la qualification ou le contrôle de routine lors de l’utilisation ultérieure, peuvent être enregistrées dans le journal et sont ainsi toujours présentes. Le constructeur peut mettre à disposition de l’utilisateur des journaux préfabriqués, contenant des listes de contrôle pour l’installation et des propositions pour les modes opératoires normalisés.



«Qualification de fonctionnement»
La «Qualification de fonctionnement» est liée au lieu d’utilisation en question de l’instrument. Si cet emplacement est changé, elle doit à nouveau être effectuée.

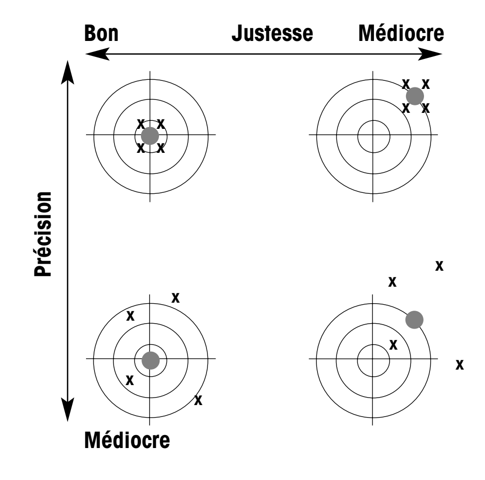
Avant la mise en service, les étapes de travail suivantes sont à effectuer pour adapter l’appareil aux conditions ambiantes spécifiques et pour contrôler ses performances:

1. Avant le début de la qualification proprement dite, il faut garantir une phase suffisante d’acclimatation aux conditions ambiantes. Si les conditions ambiantes fluctuent pendant une journée, il faut également garantir que celles-ci restent aussi sans influence sur les performances de l’instrument.
2. Contrôle de tous les paramètres, qui influencent les performances d’un appareil et peuvent diminuer la précision d’une mesure. Le contrôle est à effectuer selon un mode opératoire normalisé par un personnel suffisamment formé et doit être documenté par un certificat d’étalonnage retraçable.

   Les paramètres critiques suivants doivent être contrôlés pour une possibilité de comparaison des résultats, dans le temps et selon les emplacements:

Schéma pour la différentiation entre justesse et précision





Précision:
Etendue de la concordance mutuelle de plusieurs valeurs de mesure (mesures individuelles x); la précision est indépendante de la position de la valeur vraie (centre de la cible).

Justesse:
Etendue de l’écart par rapport à la valeur vraie, sur le graphique: distance des valeurs individuelles ou des valeurs moyennes (●) par rapport au centre.

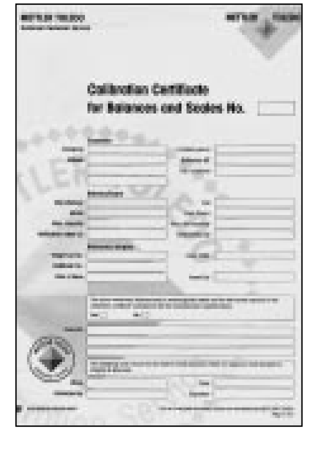
Justesse, écart de mesure systématique
Désignation qualitative pour l'étroitesse de l'accord du résultat avec une valeur vraie. Les perturbations qui p. ex. proviennent du capteur utilisé, entraînent des écarts systématiques.

Précision, écart de mesure sans systématique
Précision de répétition (répétabilité). Désignation qualitative pour l'étroitesse de l'accord entre les résultats de mesures consécutives de la même substance, réalisées dans les mêmes conditions de mesure.
Précision de comparaison (reproductibilité). Désignation qualitative pour l'étroitesse de l'accord mutuel entre les résultats de mesures de la même substance, réalisées dans des conditions de mesure différentes. Ceci englobe p. ex. la stabilité temporelle des résultats de mesure dans des conditions ambiantes changeantes.
Limites de détermination. Plus petite et plus grande grandeur d'entrée (plage de mesure) pouvant être respectées avec la garantie métrologique définie (probabilité d'apparition relative en %).
Linéarité. A l'intérieur des limites de détermination, une relation proportionnelle devrait être assurée entre la grandeur d'entrée et la grandeur de sortie.
Les mêmes paramètres sont aussi déterminants pour la validation d'une méthode.

3. Formation: Par des actions de formation appropriées, la preuve est apportée que tous les utilisateurs peuvent utiliser l'appareil correctement et sans erreur.

Exemple: Etalonnage de base de balances électroniques (justesse, écart de mesure systématique)
Le réglage de la sensibilité assure que la valeur apparaissant sur l'afficheur de la balance correspond au poids réellement posé.
Contrôle de la linéarité. La linéarité assure la relation entre la valeur lue et le poids posé sur l'ensemble de la plage de pesage.

Précision de répétition (répétabilité).
La répétabilité sur le lieu d'utilisation dépend fortement des performances d'une balance électronique, des conditions ambiantes en question ainsi que de l'expérience des opérateurs. Voilà pourquoi, un utilisateur devrait la déterminer lui-même sur site.


Calibration Certificate for Balances and Scales No.

Précision de comparaison (reproductibilité).
Etroitesse de l'accord entre deux résultats, par exemple
– obtenus par différents utilisateurs
– à différents emplacements de la balance
– sur différentes balances
– à différentes heures, p. ex. après une semaine

Limites de détermination (pesée minimale sur le lieu d'utilisation)
La précision de mesure d'une pesée dépend de la pesée absolue – l'erreur relative devient d'autant plus grande que la pesée est faible. Il est donc recommandé de définir la tolérance de mesure permise en % et de déterminer le poids minimal correspondant.
L'étalonnage de base d'une balance devrait absolument être effectué par un personnel formé en conséquence, par exemple un technicien de maintenance expérimenté.

Exemple: «Qualification de fonctionnement» des titrateurs

Certification et recertification de:

- burettes
- unités d'entraînement
- entrées de capteurs des électrodes utilisées, p. ex. capteurs de température
- formation du personnel

Sont disponibles des brochures d'application spéciales avec des exemples de modes opératoires normalisés pour des tests d'aptitude système généraux et spécifiques.

«Qualification de la performance»

Pour attester de la performance de l'appareil pour l'utilisation sous les conditions d'exploitation, un essai est effectué à chaque fois avec plusieurs substances propres à l'entreprise (3 en règle générale). L'exécution de cette étape dépend fortement de l'application en question, mais elle est utile en particulier lors de l'exécution d'applications de pesage (p. ex. comptage de pièces ou contrôle des quantités de remplissage). Même pour les pesées simples, des problèmes peuvent apparaître avec des substances particulières, p. ex. du fait de la charge électrostatique.

Exemple de tests réalisés sur des balances électroniques:

- Détermination de la répétabilité par une double mesure proche de la réalité pour la pesée de valeurs de tare typiques et de quantités, au laboratoire.
- Détermination de la répétabilité par la pose répétée de la même substance sur une période prolongée.
- Pose simple d'un poids certifié pour le contrôle de la sensibilité.

Lorsque le test est concluant, l'appareil est approuvé pour l'utilisation de routine.
La qualification de l'appareil est clôturée par un compte rendu final.

3.2. Validation

La validation englobe le contrôle systématique de toutes les étapes essentielles de travail et de l'équipement pour un processus ou un procédé. L'objectif de la validation est d'assurer la qualité du processus lorsque des procédés de production et de contrôle définis sont respectés.

La validation est l'attestation documentée qu'un processus, un procédé ou une méthode convient avec une grande certitude pour remplir une tâche spécifique.

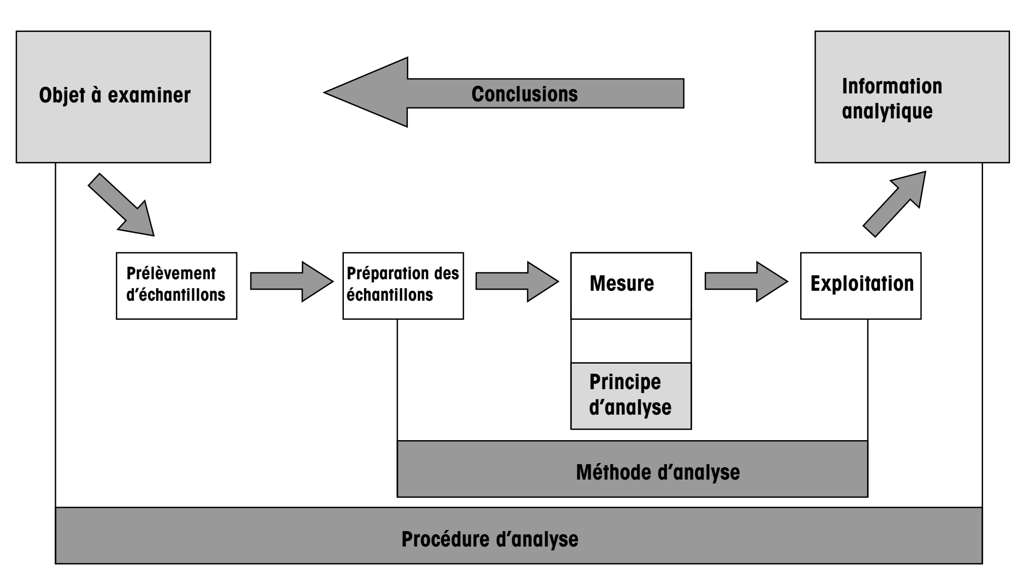
Une validation doit être planifiée et la planification doit être fondée. Sur l'exécution de la planification de la validation, il existe par exemple des directives pour le domaine de l'industrie pharmaceutique dans la pharmacopée américaine.

Avec la validation de la méthode, il est prouvé qu'une méthode d'analyse convient pour l'application prévue. Pour attester que les résultats pour une application spéciale se situent dans les écarts de mesure définis, la méthode doit être contrôlée. La validation d'une procédure contient la méthode effectuée ainsi que la manipulation des substances utilisées. Toutes les étapes de travail doivent être prises en compte et être contrôlées séparément.

Le logiciel d'appareils isolés (microprogramme) n'a pas besoin d'être validé en règle générale.

Pour contrôler la méthode d'analyse, sont en principe utilisés les mêmes paramètres que dans la qualification (voir chapitre 3.1.3). La différence réside dans le fait que les paramètres se rapportent à la méthode et non pas aux performances de l'instrument.

Le processus analytique



1. Justesse
2. Précision de répétition
3. Précision de comparaison
4. Ecart de mesure systématique
5. Limites de détermination
6. Linéarité

Les paramètres suivants de la méthode sont aussi examinés:

Selectivité

Faculté d'une procédure d'analyse à déterminer un composant en présence des autres, sans que l'analyse en soit affectée.

Spécificité, robustesse

Sensibilité à des composantes perturbatrices. La procédure d'analyse ne doit pas être superposée par des composants perturbateurs.

Limite de détection

La limite de détection est la limite inférieure du système de mesure, au-dessous de laquelle aucune valeur définie ne se laisse plus déterminer.

Propositions de validation selon USP XXIII

Caractéristique	Catégorie I (détermination de teneurs)	Catégorie II (contrôle de limite)	Catégorie II (détermination quantitative)	Catégorie III (détermination quantitative)
Précision	+	–	+	+
Justesse	+	+	+	+
Limite de détection	–	+	–	+
Limites de determination	–	–	+	+
Sélectivité	+	+	+	+
Plage	+	+	+	+
Linéarité	+	+	+	+
Robustesse	+	+	+	+

Les valeurs limites à définir pour les points cités dépendent de l'application et des conséquences possibles d'une erreur qui apparaît. Pour les analyses de denrées alimentaires ou de médicaments, des valeurs limites plus étroites par exemple sont nécessaires pour l'analyse de produits de nettoyage. Le déroulement d'une validation est toutefois fondamentalement le même.

Revalidation

Une revalidation est en règle générale nécessaire:
- lors du changement de la formule, du procédé de fabrication ou de la dimension du lot,
- lors de transformations notables des équipements décrits dans le procédé,
- en cas d'utilisation de nouveaux équipements,
- après d'importants travaux d'entretien sur le matériel ou les installations,
- en cas de changement dans les méthodes utilisées pour le contrôle de la qualité,
- lorsque les résultats des contrôles de la qualité sur le produit semi-fini ou fini révèlent des anomalies nécessitant la mise en œuvre d'une nouvelle validation.

Validation sur l'exemple de méthodes de titrage

Détermination de la justesse

Exécution: Titrage d'une série avec substances de référence de concentration connue

Résultat: La *valeur moyenne x.* La différence entre la valeur moyenne et la valeur vraie (de la substance de référence) est un indicateur de la justesse.

Détermination de la répétabilité (précision de répétition)

Exécution: Titrage de séries multiples d'un échantillon avec la même procédure de mesure, le même appareil de mesure, par le même utilisateur, dans le même laboratoire et en l'espace d'une courte période.

Résultat: *L'écart type relatif (RSD);* les valeurs nettement extrêmes sont éliminées et chaque série est évaluée statistiquement. L'écart type est un indicateur de la précision de répétition.

Détermination de la reproductibilité (précision de comparaison)

Exécution: Titrage de séries multiples d'un échantillon dans des conditions de mesure changeantes, par exemple avec un autre titrateur, avec différentes influences chimiques, par d'autres utilisateurs, dans un autre laboratoire, à différentes heures.

Résultat: *L'écart type relatif (RSD);* les valeurs nettement extrêmes sont éliminées et chaque série est évaluée statistiquement. L'écart type est un indicateur de la précision de comparaison.



Ecart de mesure systématique (graphique 1)

Exécution: Titrage d'une série d'échantillons avec une quantité différente d'échantillon dans les mêmes conditions de mesure. La consommation de réactif est à chaque fois reportée en face de la quantité d'échantillon correspondante et à l'aide d'une régression linéaire, on détermine la droite $y = a + bx$, a représentant l'intersection avec l'axe y et b la pente de la droite.

Résultat: La différence entre le point zéro et l'*intersection de la droite avec l'axe y* (point a) est l'écart de mesure systématique.

Linéarité (graphique 2)

La linéarité d'une méthode de titrage indique pour quelle plage de concentration de l'échantillon à examiner, des résultats précis sont obtenus.

Exécution: Titrage d'une série d'échantillons avec à chaque fois une quantité d'échantillon sensiblement différente dans les mêmes conditions de mesure. Le résultat est à chaque fois reporté en face de la quantité d'échantillon correspondante et à l'aide d'une régression linéaire la droite $y = a + bx$ est déterminée.

Résultat: La pente b de la droite est un indicateur pour la linéarité de la méthode de titrage. Dans le cas idéal, elle devrait être nulle, autrement dit, le résultat est indépendant de la quantité d'échantillon.

Définition de la limite de détermination (graphique 3)

Exécution: Titrage de séries multiples dans les mêmes conditions de mesure tout en diminuant continuellement la quantité d'échantillon pour chaque série.

Résultat: *L'écart type relatif (RSD):* La limite de détermination est obtenue à partir de la plus petite quantité d'échantillon pouvant être déterminée avec un écart type relatif suffisamment faible.

Validation de méthode sur l'exemple de balances électroniques

Exemple 1: Pesage de substances hygroscopiques ou décomposables

Pour les substances hygroscopiques ou décomposables, une pesée simple est inadaptée. Dans ce cas, l'utilisateur doit définir un déroulement de la pesée, qui permet d'obtenir un résultat reproductible et précis.

Une action possible serait le travail sous un verre protecteur (prélèvement de l'échantillon, pesée et traitement ultérieur de l'échantillon). La procédure doit être définie comme mode opératoire normalisé et être documentée en conséquence.

La validation de la méthode doit assurer dans ce cas que le déroulement défini convient réellement.

Exemple 2: Détermination de la masse volumique de solides à l'aide d'une balance d'analyse

La détermination de la masse volumique selon le principe d'Archimède peut s'effectuer par une double mesure du même échantillon dans différents milieux de masse volumique connue (p.ex. l'air et l'eau). La méthode est supportée par des fonctions spéciales dans la balance ou un appareil d'exploitation.

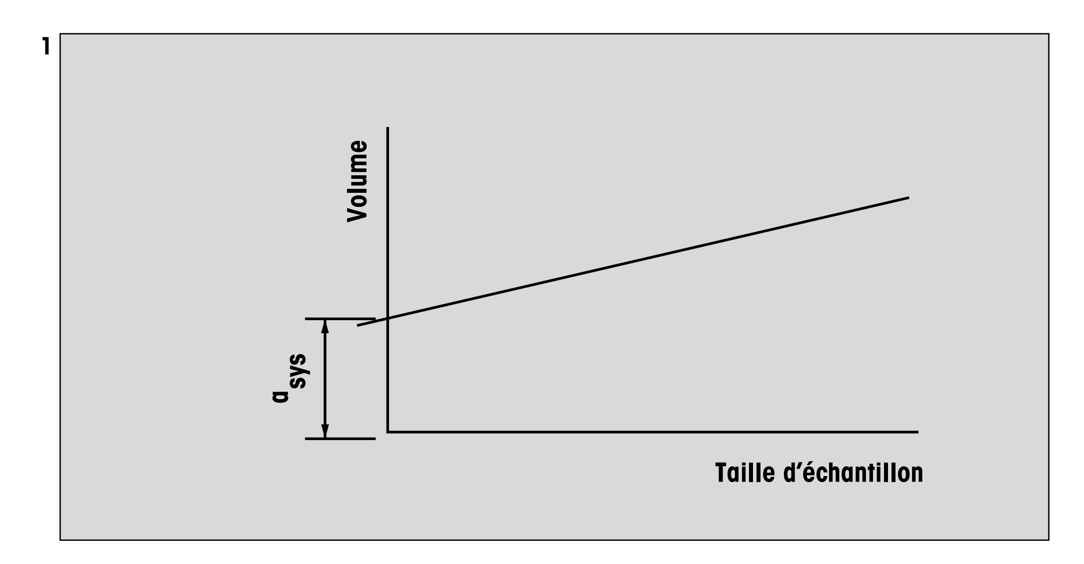
Justesse. Détermination d'un corps de référence de masse volumique connue selon la méthode définie. Contrôle de l'écart systématique par calcul manuel de la masse volumique à partir des valeurs de pesée lues.

Précision de répétition. Détermination multiple du même corps.

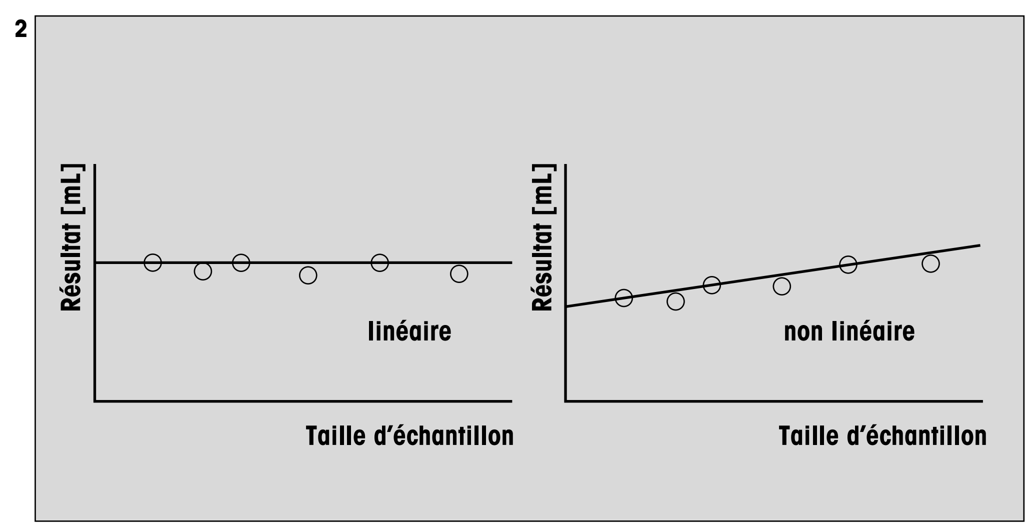
Précision de comparaison. Détermination du même corps sur différentes balances ou avec différents liquides auxiliaires.

Influence de la taille d'échantillon sur le résultat de mesure analytique

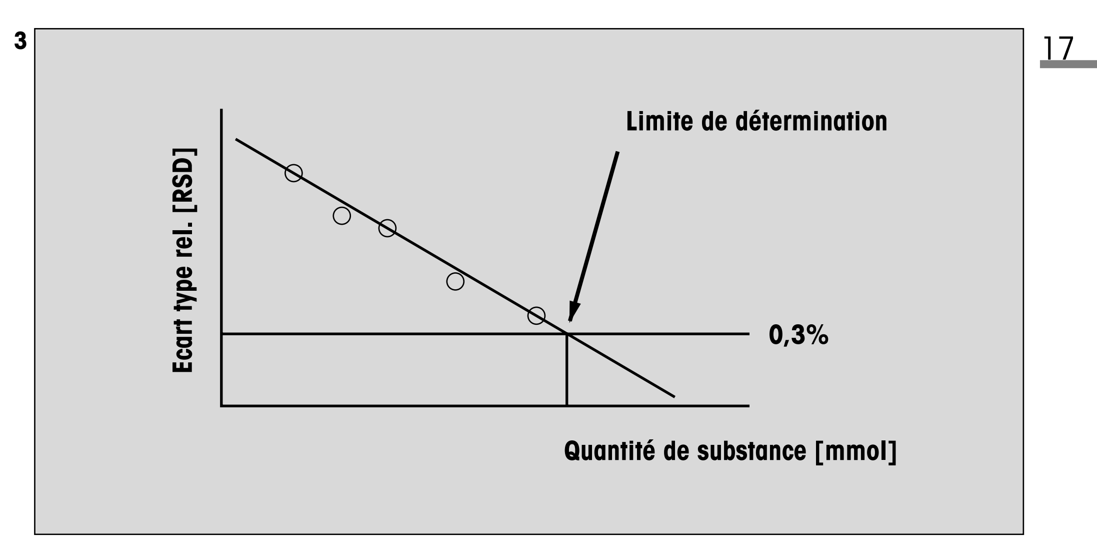
1



2



3



Linéarité. La linéarité dépend dans ce cas de la masse et du volume. Il est donc indiqué d'utiliser des corps de référence de différents matériaux d'une masse volumique connue, qui diffèrent par leur masse et volume.
Limites de détermination. Détermination de la masse volumique avec différentes tailles d'échantillon (volume) pour la détermination de la plage de mesure.

Exemple 3: Manipulation des échantillons
La prise d'essai doit-elle être rincée dans une nacelle à pesée à l'aide d'un solvant ou un simple déchargement de celle-ci est-il suffisant?

Validation sur l'exemple d'appareils pour la détermination de l'humidité

La validation devrait être la combinaison d'une méthode de référence et d'essais coopératifs de l'appareil de détermination du taux d'humidité.

La principale source d'erreur lors de la détermination d'humidité est la décomposition thermique des échantillons, qui le cas échéant peut tout de même conduire à un résultat final stable et reproductible. Si cet effet doit être exclu, la substance de l'échantillon doit être examinée par la méthode thermoanalytique (méthode de référence). Les autres facteurs d'influence sont la prise d'essai, la répartition de l'échantillon ou la fluctuation de l'humidité de l'air ambiant.

Si le four de séchage avec pesée différentielle est choisi comme méthode de référence, il faudrait effectuer au préalable avec la substance quelques séries de mesures dans le four de séchage. Avec cette méthode, il faudrait atteindre en toute fiabilité un résultat stable et reproductible, pouvant être utilisé comme référence pour la validation de la méthode.

Le résultat de la méthode de référence doit pouvoir être retracé avec la méthode employée pour l'appareil de détermination du taux d'humidité. Si un appareil de détermination du taux d'humidité contient plusieurs méthodes ou critères de coupure, ceux-ci peuvent être contrôlés à partir de la méthode de référence. L'appareil de détermination du taux d'humidité peut être adapté en conséquence.

Si le processus de détermination d'humidité doit être optimisé en vitesse (p. ex. pour la commande du processus), il est possible le cas échéant de renoncer à la justesse du résultat, lorsque les résultats sont reproductibles et si l'écart mesuré reste constant par rapport à la valeur vraie. La valeur de mesure doit alors être corrigée de ce facteur constant.

3.3. Test d'aptitude système

Un test d'aptitude système (SST: «System Suitability Test») atteste si le système de mesure convient pour la mesure ou la détermination prévue en respectant les tolérances définies. Dans un premier test, la capabilité de fonctionner du système de mesure est contrôlée ; avec des tests répétés, l'état actuel est contrôlé dans les opérations de routine (surveillance des équipements d'essai).

Le test d'aptitude système peut être une partie de la validation de la méthode et habituellement, est présenté comme mode opératoire normalisé, avant tout si l'essai du système est effectué régulièrement. Avec des modes opératoires normalisés appropriés, l'aptitude système ou la capabilité de fonctionner de l'ensemble du système est assurée.

Voici maintenant quelques propositions pour des tests d'aptitude système de différents appareils.



Tests d'aptitude système pour les titrateurs

Exemple: Détermination du titre.

Sont contrôlés à partir d'une substance de référence (substance étalon) aussi bien la capabilité de fonctionner du système de mesure que la précision de la méthode.
Des méthodes correspondantes pour les solutions titrantes les plus importantes sont en règle générale déjà intégrées dans les titrateurs.

Tests d'aptitude système pour les balances électroniques

Exemple: Détermination de la masse volumique.

Le test d'aptitude système peut ici par exemple être une partie de la validation de méthode. La détermination de la masse volumique d'un corps de référence de masse volumique connue, garantit la fonctionnalité de la balance et de la méthode de détermination de la masse volumique.

Exemple: Détermination d'humidité à l'aide d'un appareil de détermination du taux d'humidité.

Le test d'aptitude système pour la détermination du taux d'humidité peut s'effectuer à l'aide d'un four de séchage à partir d'une méthode de référence. La méthode de référence est composée par exemple d'une pesée différentielle avant et après un processus de séchage défini, en règle générale 2 à 3 heures à 105 °C. La validation de la méthode doit assurer au préalable que la substance de référence ne se décompose pas lors du processus de séchage et délivre des résultats reproductibles.





4. Surveillance des équipements d'essai dans les opérations de routine

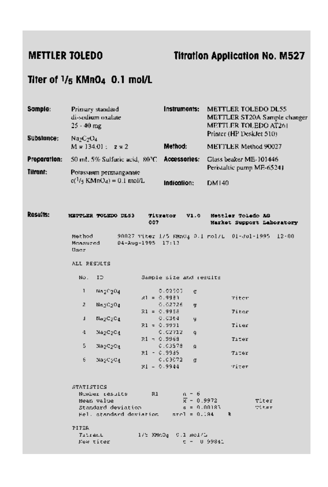
Si le test d'aptitude système a été concluant, les opérations de routine peuvent commencer. A intervalles réguliers, il faut contrôler selon un déroulement standardisé (MON) si les performances de mesure en question des appareils se situent encore à l'intérieur des tolérances définies initialement. Ceci garantit une possibilité de comparaison des résultats d'essai même lorsque l'essai est effectué par différentes personnes.

4.1. Contenus de l'essai

Selon les exigences de sécurité de l'utilisateur, l'instrument utilisé ou la méthode mise en œuvre, le contenu de l'essai régulier peut être plus ou moins réduit. Pour la routine d'essai proprement dite, des parties de la qualification, validation ou test d'aptitude système déjà effectué peuvent être reprises ou être légèrement modifiées. L'étendue de cet essai est en règle générale toutefois sensiblement moindre, de telle sorte que l'essai peut le cas échéant être effectué plusieurs fois par jour.

Le contenu et l'exécution des routines d'essai régulières doivent être définis et documentés sans ambiguïtés. Il doit être garanti que différentes personnes à différents endroits effectuent les mêmes manipulations et que soit obtenue une qualité comparable des résultats de mesure. Inévitablement, il faut donc définir un mode opératoire normalisé (MON) pour l'essai.

Une à deux fois par an, il faudrait effectuer un étalonnage plus étendu, qui correspond à la qualification de l'instrument et assure la traçabilité (chapitre 5).



METTLER TOLEDO — **Titration Application No. M527**

Titer of 1/5 $KMnO_4$ 0.1 mol/L

Sample: Primary standard di-sodium oxalate 25 - 40 mg
Substance: $Na_2C_2O_4$ M = 134.01 ; z = 2
Preparation: 50 mL 5% Sulfuric acid, 80°C
Titrant: Potassium permanganate $c(1/5\ KMnO_4) = 0.1$ mol/L
Instruments: METTLER TOLEDO DL55, METTLER ST20A Sample changer, METTLER TOLEDO AT261, Printer (HP DeskJet 510)
Method: METTLER Method 90027
Accessories: Glass beaker ME-101446, Peristaltic pump ME-65241
Indication: DM140

Results:

```
METTLER TOLEDO DL53     Titrator  V1.0   Mettler Toledo AG
                        007              Market Support Laboratory

Method      90027 Titer 1/5 KMnO4 0.1 mol/L  01-Jul-1995  12:00
Measured    04-Aug-1995  17:13
User

ALL RESULTS

  No.  ID          Sample size and results

  1    Na2C2O4          0.03503   g
                   R1 = 0.9983              Titer
  2    Na2C2O4          0.02726   g
                   R1 = 0.9958              Titer
  3    Na2C2O4          0.0364    g
                   R1 = 0.9991              Titer
  4    Na2C2O4          0.02712   g
                   R1 = 0.9968              Titer
  5    Na2C2O4          0.03578   g
                   R1 = 0.9985              Titer
  6    Na2C2O4          0.03072   g
                   R1 = 0.9944              Titer

STATISTICS
  Number results        R1      n = 6
  Mean value                    x = 0.9972       Titer
  Standard deviation            s = 0.00183      Titer
  Rel. standard deviation    srel = 0.184   %

TITER
  Titrant          1/5 KMnO4  0.1 mol/L
  New titer                     t = 0.99841
```

4.2. Modes Opératoires Normalisés (MON) (SOP: «Standard Operating Procedure»)

Dans la documentation selon les normes correspondantes de management de la qualité, les MON jouent un rôle important. Les MON sont toujours adaptés sur site à la méthode concrète et aux exigences.

Dans la pratique, des MON formulés par l'utilisateur lui-même sont lus et suivis avec plus d'attention par les collaborateurs que d'autres rédigés par une personne anonyme (et en plus avec des formulations inhabituelles).

Une check-list est très utile pour l'élaboration d'un MON ; cette liste tient compte des points suivants:

Responsabilités pour les MON dans le domaine des BPL:

Direction de l'installation d'essai	Ordonne la rédaction de MON et que les MON sont certifiés, avec la date et la signature.
Directeur de l'étude	S'assure que les MON existent et peut attribuer des autorisations en remplacement du directeur de l'installation d'essai.
Personnel	Suit les MON.
Assurance qualité BPL	Verifie s'il existe des MON valables, s'ils sont bien appliqués et si le cas échéant, les modifications sont documentées.

Administration:

1. Utilisation de formulaires MON
2. Nom de l'installation d'essai
3. Date de création des MON
4. Identification de l'archivage pour les MON (plan des mots clés)
5. Indication de page (1 de …)
6. Titre
7. Date d'entrée en vigueur
8. Remarque de modification
9. Désignation des postes responsables pour l'exécution
10. Date et signatures: auteur, vérificateur, approbateur
11. Destinataires

Indications sur le contenu des MON:

1. Matériel nécessaire
2. Description des étapes de travail
3. Description de la documentation
4. Traitement des données et interprétation
5. Documents, échantillons et autres à conserver
6. Directive d'archivage

4.3. Définition de seuils d'alerte et de seuils d'intervention

L'écart de mesure maximal admissible de l'essai doit être clairement défini. Sur la base de cette définition, il est possible de définir des seuils d'alerte et d'intervention pour les essais réguliers.

Il est proposé de fixer le seuil d'alerte à 1/3 environ et le seuil d'intervention à 2/3 environ de l'écart maximal admissible pour l'essai. L'avantage est que même en cas de dépassement du seuil d'intervention, l'objectif de qualité ambitionné peut être atteint. Il est ainsi possible d'éviter des nouvelles mesures coûteuses ou le blocage de lots de production entiers.

Exemple de définition d'un seuil d'alerte et d'un seuil d'intervention lors de l'essai d'une balance

Valeur de la plus petite pesée souhaitée:	240 mg	
Essai à:	200 mg	
Précision de mesure nécessaire:	1%	
Ecart de mesure maximal admissible:	2 mg	
– Seuil d'alerte:	0,7 mg	(1/3 environ de la pesée)
– Seuil d'intervention:	0,14 mg	(2/3 environ de la pesée)

Dans les MON pour l'essai de la balance, il faut réglementer les actions à effectuer lors d'un dépassement du seuil d'alerte et du seuil d'intervention.

Exemple: Actions lorsque le seuil d'alerte est atteint ou dépassé:
– Réglage de l'instrument de mesure
– Nouvel étalonnage (essai)
a) Balance dans les tolérances: → Réduire l'intervalle d'essai
b) Instrument reste hors des tolérances → Contacter la maintenance

Exemple: Actions lorsque le seuil d'intervention est atteint ou dépassé:
– Mettre l'instrument immédiatement hors service
– Identifier l'instrument comme défectueux
– Contacter le service après-vente
– Etalonner à nouveau avant la nouvelle mise en service

4.4. Intervalles d'essai

Recommandation: Contrôle multiple par l'utilisateur
Etalonnage de base 1 fois par an

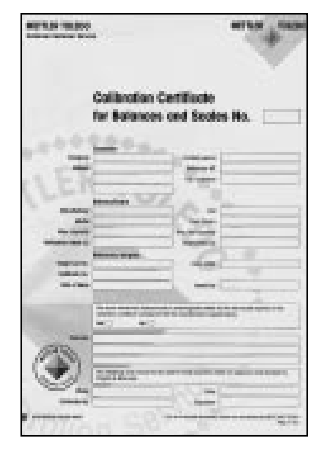
L'intervalle entre deux essais s'adapte ainsi que la tolérance d'essai d'après le besoin de sécurité en question. Par principe: les essais doivent être d'autant plus fréquents que la signification des résultats de pesage est importante pour la qualité du produit.

Une règle générale pour la définition de l'intervalle d'essai ne peut pas être établie du fait de la multitude des facteurs à observer.

Une possibilité pour trouver un intervalle d'essai approprié, est l'adaptation dynamique de l'intervalle selon un procédé défini, en fonction des résultats obtenus.

Exemple: pour commencer, l'essai défini est effectué par intervalles de temps identiques.
– Si lors de trois essais, l'appareil de mesure se situe dans la tolérance définie, l'intervalle d'essai peut être augmenté, mais doublé au maximum.
– Si la valeur de mesure d'un essai se situe en dehors de la tolérance, l'intervalle d'essai doit être divisé par deux.
– Si les coûts pour l'essai sont acceptables, l'intervalle d'essai doit être conservé.

Pour les nouveaux appareils de mesure, dont le comportement à long terme n'est pas connu, il est rationnel de commencer avec des intervalles d'essai courts.


Calibration Certificate
for Balances and Scales No.

Méthodes pour la révision des intervalles selon DIN ISO 10012

	Evaluation	Résultat	Avantages	Inconvénients	Application
Méthode 1 Adaptation automatique ou par étape	Position de la tolérance de différents équipements d'essai	Adaptation individuelle des intervalles p.ex. ±0,5 an	Méthode simple, adaptation rapide	Manipulation individuelle des équipements de mesure	Nombre saisissable d'équipements de mesure sans exigences, «méthode de débutant»
Méthode 2 Fiche de réglementation de la qualité	Dispersion et dérive de points d'étalonnage fixes par équipement d'essai	Calcul individuel de l'intervalle de confirmation de la dérive moyenne d'une ou plusieurs confirmations	Détermination fondée des intervalles	Données d'autant plus nombreuses que les équipements de mesure sont complexes	Equipements de mesure simples et traitement automatique des données
Méthode 3 Périodicité calendaire	Nombre d'équipements d'essai défectueux par groupe	Adaptation de l'intervalle d'équipements d'essai semblables	Pas de manipulation individuelle	Incertitude dans l'évaluation selon le choix du groupe	Grand nombe d'équipements de mesure semblables
Méhode 4 Durée d'action	Nombre d'heures d'utilisation	Adaptation individuelle de l'intervalle selon le type d'utilisation	Confirmation dépend directement de la durée d'action. Surveillance du degré d'utilisation	Coûts initiaux élevés pour le montage d'un compteur, etc.	Equipement d'essai à forte usure
Méthode 5 Boîte noire (uniquement pour essai intermédiaire)	Résultat d'essai de paramètres critiques	Décision, si l'étalonnage est nécessaire auparavant	Essai sur site Coûts faibles	Des paramètres supplémentaires peuvent fausser le résultat. Décision sur des paramètres critiques. Rétroaction de la boîte noire	Appareils complexes. Chaînes de mesure de processus

Tableau selon Hinn

4.5. Documentation des résultats d'essai

La documentation des essais réguliers par l'utilisateur peut être réalisée très simplement par une imprimante des valeurs de mesure, raccordée. Ceci évite les erreurs de transmission des valeurs de mesure et permet l'intégration simple des paramètres nécessaires comme le numéro de série, l'heure, la date et l'utilisateur.

Documents nécessaires pour la documentation:
a) Manuels / Modes d'emploi
b) MON propres à l'entreprise (modes opératoires normalisés)
p. ex. MON pour l'étalonnage, MON pour la maintenance / le nettoyage, etc.

4.6. Surveillance des équipements d'essai: l'exemple des balances électroniques

Le contrôle de la balance peut être effectué par la pose d'un poids certifié dans la zone de la plage de pesage principalement utilisée, p. ex. 100 g (mesure proche de la réalité).

Exemple d'un MON (instructions succinctes d'essai)

1. Le poids de contrôle est à la température ambiante.
2. La balance est de niveau.
3. Avant le contrôle, la balance est allumée depuis 30 min. au minimum ou est en mode «Standby».
4. Nettoyer le plateau et contrôler son libre fonctionnement (pas de produit situé sous le plateau).
5. Régler la balance (si des poids de réglage internes sont disponibles, sinon continuer au point 6).
6. Mettre à zéro.
7. Poser le poids de contrôle au centre du plateau, contrôler la valeur affichée.
8. Lors du dépassement d'une valeur limite, répéter l'opération. Si la valeur limite est à nouveau dépassée, mettre la balance à l'arrêt, la couper du secteur, l'identifier comme interdite et appeler le service de maintenance.
9. Compte rendu des travaux effectués: Nom, date, heure, modèle d'appareil et numéro de série de la balance, signature.

4.7. Surveillance des équipements d'essai: l'exemple des titrateurs

Pour obtenir des résultats précis avec un titrateur, les burettes, les unités d'entraînement et les entrées de capteur doivent être étalonnées à l'aide d'équipements d'essai certifiés. L'état de l'appareil doit être raccordé au système d'étalons nationaux ou internationaux.

Essai des entrées des capteurs

Ici il est contrôlé si la transmission du signal et les impédances des entrées de capteurs correspondent aux valeurs de consigne à l'intérieur des limites d'erreur spécifiées. Pour l'étalonnage, sont utilisés des résistances certifiées et un voltmètre certifié, permettant la traçabilité de la mesure vers le volt étalon international.

Essai de l'unité d'entraînement

Ici il est contrôlé si la course correspond à la valeur de consigne à l'intérieur des limites d'erreur spécifiées. Pour l'étalonnage est utilisé un micromètre certifié, permettant la traçabilité de la mesure vers l'étalon international de longueur.

Essai du volume de burette

Ici il est contrôlé si le volume débité de la burette correspond à la valeur de consigne à l'intérieur des limites d'erreur spécifiées. 30%, 50% et 100% de leur volume nominal sont dosés et pesés. La masse est comparée avec celle dosée avec une burette de référence certifiée de même volume nominal dans les mêmes conditions ; ceci permet la traçabilité de la mesure vers l'étalon international de masse.

Le procédé se base sur la norme DIN 12650, qui autorise une limite d'erreur de 0,3% du volume nominal d'une burette.



4.8. Documentation dans le journal de qualité

Comme base de documentation pour les actions effectuées (installation, entretien, maintenance, étalonnage, etc.), un journal de qualité peut être très utile. Le journal de qualité est affecté à un instrument de mesure et l'accompagne durant tout son cycle de vie. Tous les travaux réalisés sont enregistrés dans les originaux correspondants du journal de qualité, contribuant ainsi à la transparence et à la disponibilité permanente de l'historique de l'appareil.



5. Traçabilité

Pour l'exécution d'essais métrologiques, il faut utiliser des équipements d'essai (étalons de référence) certifiés. La certification s'effectue en règle générale par un laboratoire d'essai accrédité dont la compétence se limite aux différentes opérations d'essai accréditées. Grâce à l'accréditation, le laboratoire d'essai a apporté la preuve qu'il possède la compétence pour produire ou étalonner des équipements d'essai spéciaux avec une précision correspondante. La précision et les valeurs limites de l'opération d'étalonnage sont attestées par un certificat. Les étalons de référence doivent être recertifiés après des intervalles d'utilisation définis.

Il doit être garanti que les étalons de référence de différents laboratoire d'essai accrédités concordent entre eux, donc que la valeur attestée correspond à la valeur vraie. Traçabilité signifie raccorder la grandeur de mesure de l'étalon de référence à une grandeur de base physique de validité générale.

Grandeurs de base physiques

Grandeur de base	Unité	Symbole	Définition de la constante naturelle
Longueur	Mètre	m	Distance parcourue par la lumière dans le vide pendant la durée de 1/299792458 seconde, détermination pratique par laser stabilisé à l'iode.
Masse	Kilogramme	kg	N'est pas une constante naturelle, les poids sont étalonnés par rapport au prototype international du kilogramme (kilogramme primaire).
Temps	Seconde	s	1 seconde correspond à 9 192 631 770 transitions de l'oscillation d'un atome de césium 133 à l'état fondamental.
Intensité du courant électrique	Ampère	A	Force induite par un courant électrique de 2 x 10^{-7} Newton entre deux électrodes parallèles écartées de 1 m dans le vide.
Température	Kelvin	K	Le point triple de l'eau correspond à 273,16 K.
Quantité de substance	Mol	mol	Quantité de substance avec un nombre de particules correspondant à celle de 12 g de nuclide de carbone ^{12}C.
Intensité	Candela	cd	Intensité lumineuse d'une source de rayonnement monochromatique de fréquence lumineuse 540 x 1012 Hz multipliée par 1/683 Watt/Stéradian (constante de normalisation).

La certification contient une comparaison de l'étalon de référence et de grandeurs de base retraçables. L'écart de mesure et les tolérances sont attestés dans un certificat d'étalonnage. Lorsque la traçabilité d'un étalon de référence est assurée, il peut être utilisé pour le réglage ou l'étalonnage d'un instrument de mesure. La justesse et la reproductibilité des résultats de mesure deviennent ainsi comparables étant donné que la performance de différents instruments de mesure peut être ramenée à la même grandeur de base.

5.1. Traçabilité de la masse



La masse constitue une exception étant donné qu'elle est la seule grandeur de mesure de base, qui ne peut pas être ramenée jusqu'à présent à une constante naturelle. De plus, la force générée par le poids lors de la pesée d'une masse dépend de l'emplacement de la balance et diminue avec l'éloignement par rapport au centre de la terre. Sur les balances sensibles, cet effet se fait déjà ressentir lors du changement d'étage dans un même immeuble.

A partir de ces déclarations, il est possible de déduire deux exigences pour la détermination précise de la masse:

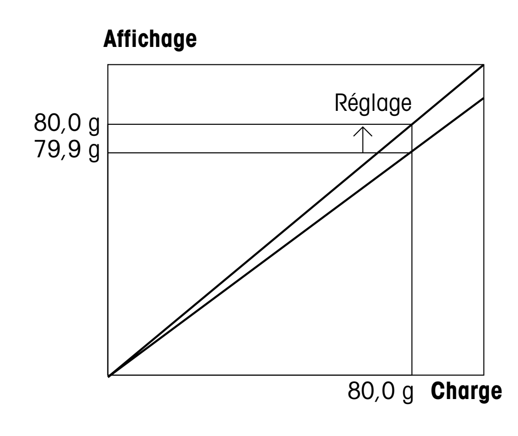
– Réglage de la balance à son emplacement, ajustage entre la masse posée et la valeur de poids affichée.

– Le poids utilisé pour le réglage doit être ajusté de manière retraçable par des pesées différentielles avec le prototype international du kilogramme (est justifié par certification du poids). Les valeurs déterminées sont documentées dans un certificat d'étalonnage.

Réglage de la balance à son lieu d'utilisation

Une balance détermine la force qu'exerce l'accélération de la pesanteur sur un poids posé. Lors de la fabrication d'une balance, est déterminé le lien entre la force générée et la masse posée.

Réglage de la sensibilité



Exemple:
– Sur le plateau de la balance est placée une masse de 80,0 g, sur l'affichage sont indiqués 79,9 g.
– Après réglage de la sensibilité, 80,0 g sont affichés.
– Contrairement au réglage, l'étalonnage constate uniquement la différence entre les deux valeurs. La valeur affichée à chaque fois doit être corrigée du facteur d'étalonnage qui a été déterminé.

Réglage: 80,0 g = 80,0 g
Etalonnage: 79,9 g x facteur = 80,0 g
Le facteur d'étalonnage est 1,0013

Poids d'essai

La traçabilité de poids certifiés est assurée par une série de pesées différentielles. Chaque pays possède son propre poids étalon, qui est étalonné par une pesée différentielle avec le kilogramme étalon après des intervalles de temps définis. Les étalons nationaux servent à nouveau de standard pour l'établissement d'autres classes de précision de poids. Les classes de précision diffèrent par le nombre de pesées différentielles à partir du kilogramme étalon, étant donné qu'avec chaque pesée supplémentaire, il en résulte une erreur de mesure supplémentaire.

Les poids utilisés pour le réglage ou l'essai de balances doivent être raccordés à des étalons nationaux ou internationaux (étalons de masse) de manière retraçable. Cette attestation est apportée par un certificat d'étalonnage officiel d'un laboratoire d'étalonnage accrédité, dans lequel sont mentionnées la valeur nominale et l'incertitude de mesure.

Grâce à la confirmation de la classe de poids selon OIML (Organisation Internationale de Métrologie Légale) R111, il est assuré en plus que les limites d'erreur sont respectées conformément à la classification des poids et que la qualité du matériau et de la surface correspond à la définition internationale.

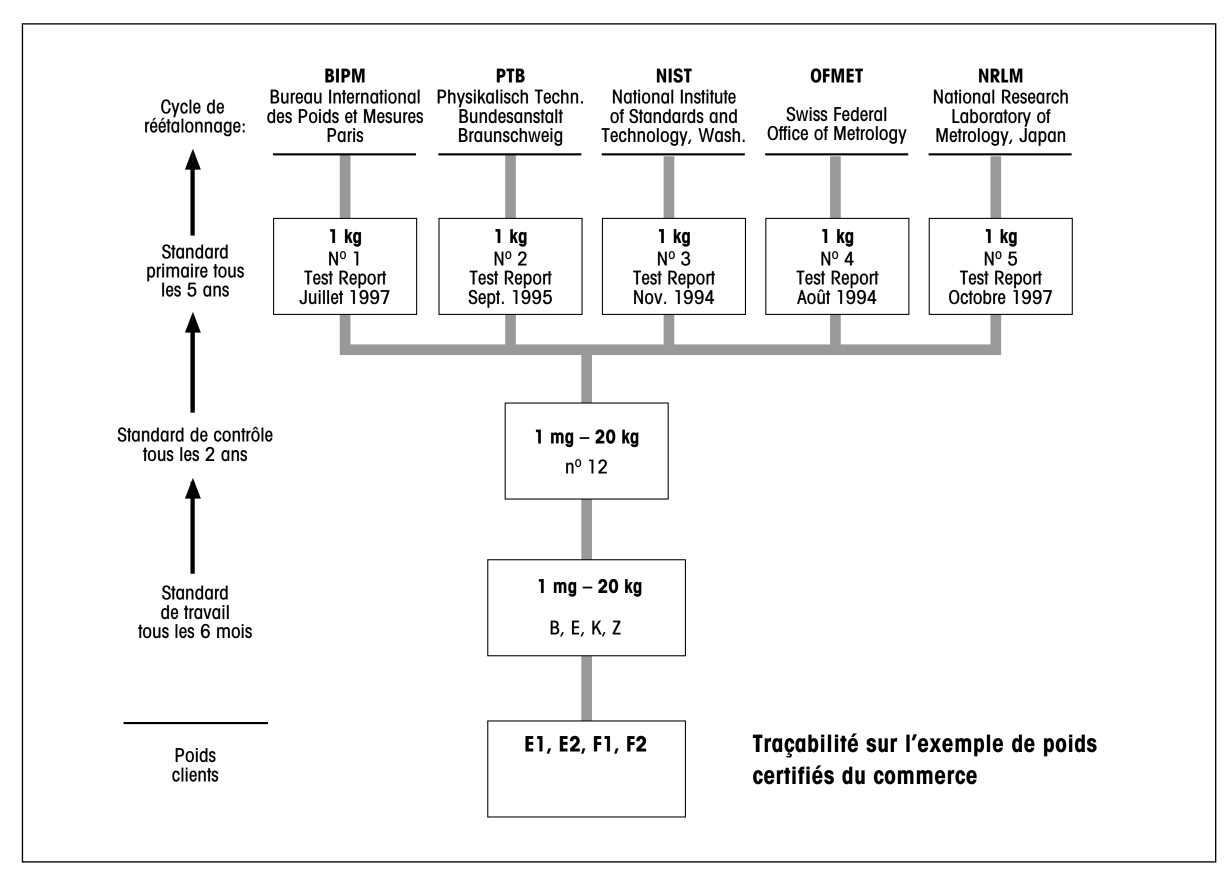
Lors de la sélection des poids d'étalonnage et d'essai, le schéma suivant s'est avéré efficace:

Classe de précision recommandée pour les poids

Résolution de la balance	Classe selon OIML R111
jusqu'à 6.000 d	M1
jusqu'à 30.000 d	F2
jusqu'à 100.000 d	F1
supérieure à 100.000 d	E2

(Résolution = Portée / précision d'affichage)

Diagramme pour la traçabilité de poids certifiés METTLER TOLEDO



5.2. Traçabilité: l'exemple des titrateurs

Pour réaliser l'essai métrologique d'un titrateur, des équipements d'essai certifiés sont utilisés (étalons de référence): Résistances, micromètres, voltmètres, burettes de référence ainsi qu'une balance d'analyse d'une précision d'affichage de 0,1 mg. La course de l'unité d'entraînement, le volume réellement dosé et les signaux électroniques mesurés sont à raccorder aux unités internationales kilogramme, mètre et volt.

Exemple: Le poids du volume dosé est déterminé sous forme gravimétrique à l'aide d'un liquide de référence de masse volumique connue.

6. Glossaire

Accréditation: Un service compétent atteste la compétence d'un service ou d'une personne pour exécuter une tâche définie.

Précision d'affichage: Plus petite différence discernable de deux valeurs affichées.

Résolution: Nombre de valeurs de mesure individuelles à l'intérieur de la plage de mesure. Plage de mesure divisée par la précision d'affichage.

Dérive: Modification lente d'une caractéristique métrologique d'un appareil de mesure.

Vérification: La vérification d'un appareil de mesure englobe les essais de vérification et marquages de vérification à réaliser conformément aux prescriptions de métrologie légale (p. ex. réglementation métrologique, législation relative aux instruments de mesure). Le mot «vérification» doit seulement être utilisé dans ce sens et non pas – comme très souvent – dans le sens d'étalonnage ou de réglage.

Sensibilité: Modification de la grandeur de sortie divisée par la grandeur d'entrée correspondante d'un appareil de mesure.

Précision: Faculté d'un appareil de mesure, de délivrer les valeurs de la grandeur de sortie à proximité de la valeur vraie (grandeur quantitative, voir aussi précision).

Valeur limite d'un écart de mesure (tolérance de mesure): Valeurs extrêmes admises pour un appareil de mesure par des caractéristiques, prescriptions, etc. pour un écart de mesure. La somme des valeurs limites est la limite d'erreur. L'étendue d'un dépassement de la valeur limite est l'erreur de mesure.

Réglage: Action qui amène un appareil de mesure dans un état de fonctionnement le rendant apte à l'emploi. Détermination de la différence entre une valeur théorique et une valeur vraie. Puis réglage de l'instrument de mesure avec minimisation de l'écart de mesure. Un réglage peut s'effectuer automatiquement, semi-automatiquement ou manuellement.

Etalonnage (voir aussi essai et réglage): Détermination de la différence entre la valeur affichée et la valeur vraie. L'écart est indiqué par un facteur d'étalonnage. Chaque résultat de mesure déterminé doit être corrigé par ce facteur.

Linéarité: Liaison constante entre la grandeur de sortie et la grandeur d'entrée (grandeur de mesure) sur l'ensemble de la plage de mesure d'un appareil de mesure.

Ecart de mesure: Résultat de mesure moins la valeur vraie de la grandeur de mesure (d'un appareil de mesure).

Ecart de mesure (relatif): Résultat de mesure divisé par la valeur vraie de la grandeur de mesure.

Constance de mesure: Faculté d'un appareil de mesure de conserver ses caractéristiques métrologiques dans le temps.

Résultat de mesure: Valeur affectée à une grandeur de mesure, obtenue par une mesure.
Résultat de mesure rectifié: le résultat de mesure est corrigé pour ce qui est de l'écart systématique.

Incertitude de mesure: Paramètre affecté au résultat de mesure, identifiant la dispersion des valeurs de mesure. L'incertitude de mesure est constituée des composantes d'erreur aléatoires et systématiques du résultat de mesure.
– Ecart de mesure aléatoire: Causé par la limite de capacité de l'instrument de mesure, l'incertitude de mesure peut par exemple être spécifiée par un multiple de l'écart type déterminé.
– Ecart de mesure systématique: En règle générale, pas de distribution normale. Résulte de l'écart type moins l'écart de mesure aléatoire.

Etalon: Mesure matérialisée, appareil de mesure, matière de référence ou système de mesure destiné à définir, réaliser, conserver ou reproduire une unité ou bien une ou plusieurs valeurs connues d'une grandeur.

OCDE: Organisation de coopération et de développement économiques.

Pharmacopée: Registre des médicaments officiels avec prescriptions sur leur préparation, leur constitution, leur analyse, utilisation, etc.

Précision: ***Précision de répétition.*** Etroitesse de l'accord mutuel entre les résultats de mesures consécutives de la même grandeur de mesure, effectuées dans les mêmes conditions de mesure (voir aussi répétabilité).
Précision de comparaison. Etroitesse de l'accord entre le résultat de mesure et la valeur vraie de la grandeur de mesure (voir aussi justesse).
Précision de comparaison étendue. Etroitesse de l'accord entre les résultats de mesure de la même grandeur de mesure, obtenus dans des conditions de mesure changées (voir aussi reproductibilité).

Essai: Détermination d'une caractéristique (mesurer, examiner) pour une unité et comparaison avec des demandes définies. Constatation si la conformité est obtenue pour la caractéristique.

Surveillance des équipements d'essai: Contrôle régulier d'un équipement de mesure si les performances satisfont aux exigences définies.

Ecart type: Etendue de la répétabilité d'une distribution normale (courbe en cloche de Gauss) lors de la réalisation multiple d'une mesure.
Pour une distribution normale (pas d'influence systématique sur la grandeur de l'erreur), on a:

$$sd = \sqrt{\frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x})^2}$$

$\bar{n}$ = Nombre de résultats individuels x_i
$\bar{x}$ = Moyenne arithmétique des résultats individuels x_i

Reproductibilité (précision de comparaison étendue): Etroitesse de l'accord entre les résultats de mesure de la même grandeur de mesure, obtenus dans des conditions de mesure changées.
Une constatation valable de la précision de comparaison étendue exige une indication des conditions de mesure changées.

Les conditions changées peuvent concerner:
– Le principe ou la méthode de mesure
– L'observateur
– L'appareil de mesure
– L'étalon secondaire
– Le lieu
– Les conditions d'utilisation
– L'heure
Si le même principe ou la même méthode de mesure est utilisé, on ne parle plus de «précision de comparaison étendue» mais de précision de comparaison.

Matériau de référence: Matériau ou substance d'homogénéité suffisante dont les valeurs caractéristiques sont définies avec une précision telle qu'il peut être utilisé pour l'étalonnage d'appareils de mesure, pour l'évaluation d'une méthode de mesure ou l'attribution de valeurs de substances.

Justesse: Accord d'un résultat déterminé avec la valeur vraie. Est par exemple assurée par le réglage d'une balance.

Traçabilité: Propriété d'un résultat de mesure ou d'un étalon, consistant à pouvoir le relier à des étalons appropriés de validité nationale ou internationale, par l'intermédiaire d'une chaîne ininterrompue de mesures comparatives avec des incertitudes données.

Modes Opératoires Normalisés (MON) Mode opératoire défini pour une opération, dont le déroulement est défini sans ambiguïté. Le mode opératoire doit être observé très précisément pour assurer la possibilité de comparaison des résultats.

Répétabilité (précision de répétition): Différence de deux résultats de mesure indépendants, effectués dans des conditions de comparaison
– même procédure d'analyse
– même observateur
– objets identiques (même échantillon, même matériau)
– en l'espace de brefs intervalles de temps
– même instrument de mesure
– même lieu

Validation: La demande pour un emploi projeté spécialement peut être satisfaite. Ceci est documenté par un examen et une attestation appropriée.

Vérification: Une demande définie est satisfaite. Ceci est documenté par un examen et une attestation appropriée (par ex. constat de vérification).

Certification:
a) Procédé dans lequel une personne neutre confirme qu'un produit, un procédé ou une prestation de service satisfait aux exigences prescrites.
b) Somme de tous les étalonnages d'un instrument.

7. Bibliographie complémentaire

En langue allemande, éditeur: METTLER TOLEDO

«Gute Laborpraxis» im Titrationslabor, Broschüre Nr. 14
Leitfaden zur Resultatkontrolle, Methodenvalidierung und Gerätezertifizierung, Broschüre Nr. 15
Validierung von Titrationsmethoden, ein Leitfaden für Benützer von METTLER TOLEDO Titratoren, Broschüre Nr. 16
Logbuch Titration
Logbuch Waagen
Logbuch TA
Waagenselektion: «Waagen im Qualitäts-Management», neue Q-Broschüre Waagen
Wägelexikon: praktischer Leitfaden der wägetechnischen Begriffe
AT-Buch: die neue Analysenwaage AT von METTLER TOLEDO
Grundlagen der Massebestimmung
Wägetisch-Empfehlungen: Vorschläge zum Bau von stabilen Labor-Wägetischen aus Kunststeinplatten
Wägefibel: Richtiges Arbeiten mit elektronischen Analysen-, Semikro- und Mikrowaagen
SQC-Leitfaden: für die Praxis der Qualitätskontrolle von Abfüllanlagen inklusive Gesetzessammlung verschiedener Länder
Ex-Broschüre: Einführung in den Explosionsschutz in der Bundesrepublik Deutschland
Schulversuche: Naturwissenschaftliche Gesetze «live» erleben – leicht erlernen
Eichgesetz und Waagen – ein Leitfaden

En langue allemande, éditeurs: divers

«GLP»-Handbuch für Praktiker: Christ, G.A., Harston, S.J. and Hembeck, H.W., GIT Verlag GmbH, Darmstadt, 1992
Masse Wägewert, Kraft, Gewichtskraft, Gewicht, Last, Begriffe
Grundbegriffe der Messtechnik
Begriffe im Waagenbau
Metrologische Aspekte nichtselbsttätiger Waagen
Praxishandbuch Qualitätsmanagement – Lebensmittel, Kosmetika, Chemie
Statistische Methoden der Qualitätssicherung
Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (Chemikaliengesetz – ChemG): vom 16. September 1980 in der Fassung vom 14. März 1990, § 19 und Anhang 1 zu ° 19 a Abs. «Grundsätze der Guten Laborpraxis (GLP)»
DAB 10, Deutsches Arzneibuch: 10. Ausgabe 1991, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Germany, Chapter V.6.20.4
DIN ISO 10012: Forderung an die Qualitätssicherung für Messmittel
Messunsicherheit und Fähigkeit, Qualität und Zuverlässigkeit 41:

M. Hernla, 1156-62 (1996)

En langue anglaise, éditeurs: divers

The OECD Principles of Good Laboratory Practice: OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, Number 1, Paris 1992

Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products: EC III/2244/87-EN, 1989

USP XXIII, The United States Pharmacopeia: 23. edition, United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, 1995, pp. 1768–1779

European Pharmacopoeia: 2. edition, Maisonneuve S.A., 57-Sainte-Ruffine, France 1980, Chapter V.6.20.4 (1987)

ISO/DIS 10012-1, Quality assurance requirements for measuring equipment: Part 1, Management of measuring equipment, Draft Version 1990

Variables affecting precision and accuracy in high performance liquid chromatography: Bakalyar, S.R. and Henry, R.A., J. of Chromatography 126, 327-345, 1976

Automation and Validation of HPLC-Systems: Erni, F. Steuer, W. and Bosshardt, H., Chromatographia 24, 201-207, 1987

Requirements and Tests for HPLC Apparatus and Methods in Pharmaceutical Quality Control: Maldener, G., Chromatographia 28, 85-88, 1989

How to Set Realistic System Suitability Criteria: Wiggins, D.E., LC-GC INT. 2, 44-50, 1989

Reproducibility Problems in Gradient Elution caused by Differing Equipment: Snyder, L.R. and Dolan, J.W., LC-GC INTL. 3, 28-39, 1990

Liquid reference materials for ultraviolet and visible spectrophotometry: Watson, C., Spectroscopy Europe 7 (3) 27-31, 1995

8. Certificats





ACCREDITATION

Based on the Accreditation and Designation Ordinance
dated 17th June 1996
the Swiss Federal Office of Metrology grants the

Mettler-Toledo GmbH
Masse Standard Labor
Heuwinkelstrasse
CH - 8606 Nänikon PLZ Ort

accreditation as an

Inspection body for agency (type C) for checking the physical properties and the metrological requirements of weight pieces as well as the confirmation of their conformity with the legal regulations

in accordance with SN EN 45004 (Type C)

The accredited scope of inspection is defined in the Official Directory of the Accredited Inspection Bodies in Switzerland.
The relevant requirements of the ISO 9001 standard are also covered by this accreditation.

Accreditation number: SIS 024

The accreditation is valid until 3th June 2001.

Wabern, 3th March 1997

Swiss Federal Office of Metrology
The Director

Dr. Wolfgang Schwitz

Mettler-Toledo GmbH, CH-8606 Greifensee, Switzerland
Tél. (01) 944 22 11, Fax (01) 944 30 60
Internet: http://www.mt.com

AT Mettler-Toledo Ges.m.b.H., A-1100 Wien
Tel. (01) 604 19 80, Fax (01) 604 28 80
AU Mettler-Toledo Ltd., Port Melbourne, Victoria 3207
Tel. (03) 9646 45 51, Fax (03) 9645 39 35
BE n.v. Mettler-Toledo s.a., B-1651 Lot
Tel. (02) 334 02 11, Fax (02) 378 16 65
CH Mettler-Toledo (Schweiz) AG, CH-8606 Greifensee
Tel. (01) 944 45 45, Fax (01) 944 45 10
CN Mettler-Toledo (Shanghai) Ltd., Shanghai 200233
Tel. (21) 6485 04 35, Fax (21) 6485 33 51
CZ Mettler-Toledo, spol, s.r.o., CZ-12000 Praha 2
Tel. (02) 25 15 55, Fax (02) 242 475 83
DE Mettler-Toledo GmbH, D-35353 Giessen
Tel. (0641) 50 70, Fax (0641) 507 128
DK Mettler-Toledo A/S, DK-2600 Glostrup
Tel. (43) 270 800, Fax (43) 270 828
ES Mettler-Toledo S.A.E., E-08038 Barcelona
Tel. (03) 223 22 22, Fax (03) 223 02 71
FR Mettler-Toledo s.a., F-78222 Viroflay Cedex
Tel. (01) 30 97 17 17, Fax (01) 30 97 16 16
HK Mettler-Toledo (HK) Ltd., Kowloon
Tel. (02) 744 12 21, Fax (02) 744 68 78
HR Mettler-Toledo, d.o.o., HR-10000 Zagreb
Tel. (01) 230 41 47, Fax (01) 41 233 63 17
HU Mettler-Toledo, KFT, H-1173 Budapest
Tel. (01) 257 98 89, Fax (01) 257 70 30
IT Mettler-Toledo S.p.A., I-20026 Novate Milanese
Tel. (02) 333 321, Fax (02) 356 29 73
JP Mettler-Toledo K.K., Yokohama 231
Tel. (45) 633 53 50, Fax (45) 664 96 50
KR Mettler-Toledo (Korea) Ltd., Seoul (135-090)
Tel. (02) 518 20 04, Fax (02) 518 08 13
MY Mettler-Toledo (M) Sdn. Bhd., 47301 Petaling Jaya
Tel. (03) 704 27 73, Fax (03) 703 87 73
MY Mettler-Toledo (S.E.A.), 47301 Petaling Jaya
Tel. (03) 704 17 73, Fax (03) 703 17 72
NL Mettler-Toledo B.V., NL-4000 HA Tiel
Tel. (0344) 638 363, Fax (0344) 638 390
PL Mettler-Toledo, Sp. z o.o., PL-02-929 Warszawa
Tel. (22) 651 92 32 Fax (22) 651 71 72
RU Mettler-Toledo C.I.S. AG, 10 1000 Moskau
Tel. (95) 921 92 11, Fax (95) 921 63 53
SE Mettler-Toledo AB, S-12008 Stockholm
Tel. (08) 702 50 00, Fax (08) 642 45 62
SG Mettler-Toledo (S) Pte. Ltd., Singapore 139944
Tel. (07) 786 779, Fax (07) 764 904
SG Mettler-Toledo (S.E.A.) Pte. Ltd., Singapore 139944
Tel. (07) 786 779, Fax (07) 786 639
SK Mettler-Toledo, service, s.r.o., SK-83103 Bratislava
Tel. (07) 525 21 70, Fax (07) 525 21 73
SI Mettler-Toledo d.o.o., SI-1236 Trzin
Tel. (386) 611 62 1801, 1809, Fax (386) 611 62 1789
TH Mettler-Toledo (Thailand) Ltd., Bangkok 10320
Tel. (02) 719 64 80, Fax (02) 719 64 79
TW Mettler-Toledo Pac Rim AG, Taipei
Tel. (62) 579 59 55, Fax (62) 579 59 77
UK Mettler-Toledo Ltd., Leicester, LE4 1AW
Tel. (0116) 235 70 70, Fax (0116) 236 63 99
US Mettler-Toledo, Inc., Hightstown, NJ 08520-0071
Tel. (609) 448-3000, Fax (609) 586-5451

Pour les autres pays: Mettler-Toledo GmbH
P.O. Box VI-400, CH-8606 Greifensee
Tel. (01) 944 22 11, Fax (01) 944 31 70